

Aus der III. Medizinischen Klinik
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin
Chefarzt: Prof. Dr. med. Hans Hochrein

Der therapeutische Effekt von
Kalium-Magnesium-Aspartat
auf den klinischen Verlauf des akuten
Myokardinfarktes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rüdiger Wolf
aus Berlin

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der III. Medizinischen Klinik
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin
Chefarzt: Prof. Dr. med. Hans Hochrein

Der therapeutische Effekt von
Kalium-Magnesium-Aspartat
auf den klinischen Verlauf des akuten
Myokardinfarktes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rüdiger Wolf

aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. Hans Hochrein

Korreferent: Professor Dr. med. R. Schröder

3. Referent: Professor Dr. med. G. Neuhaus



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fach-
bereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 21. 8. 1972

INHALT

I. Vorwort	1
II. Einleitung	2
1. Die Bedeutung der Arbeit	2
2. Die Aufgaben der Arbeit	3
3. Die Methoden der Arbeit	4
III. Die Arbeit selbst	5
1. Die Vorbereitung der Arbeit	5
2. Die Durchführung der Arbeit	6
3. Die Nachbereitung der Arbeit	7
IV. Die Ergebnisse der Arbeit	8
1. Die Ergebnisse der ersten Phase	8
2. Die Ergebnisse der zweiten Phase	9
3. Die Ergebnisse der dritten Phase	10
V. Die Zusammenfassung	11
1. Die Ergebnisse der Arbeit	11
2. Die Aufgaben der Arbeit	12
3. Die Methoden der Arbeit	13
VI. Die Literatur	14
1. Die Literatur der ersten Phase	14
2. Die Literatur der zweiten Phase	15
3. Die Literatur der dritten Phase	16

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
A. Einleitung	5
B. Methodik	7
I. Auswahl des Patientengutes	7
II. Untersuchungsgang	8
III. Behandlungsverfahren	9
IV. Statistische Auswertung	10
C. Charakterisierung des Patientengutes	12
I. Alters-, Geschlechtsverteilung	12
II. Infarktlokalisation	12
III. Infarktalter	15
D. Befunde	15
I. Humorale Reaktionen	15
II. Veränderungen des Elektrokardiogramms	17
III. Hämodynamische Komplikationen	19
IV. Zentraler Venendruck	20
V. Blutgase, Lactatspiegel und arterio- venöse O ₂ -Ausschöpfung	21
VI. Kardiogener Schock	25
VII. Arrhythmien	28
VIII. Allgemeinkomplikationen	30
IX. Letalität	36
E. Diskussion	40
F. Zusammenfassung	45
G. Literaturverzeichnis	47

A. Einleitung

Es liegen eine Reihe experimenteller und klinischer Untersuchungsergebnisse vor, die sich mit dem Energie- und Elektrolytstoffwechsel des ischämischen und hypoxischen Myokards auseinandersetzen und die Vorstellung einer hier angreifenden Therapie begründen.

Insbesondere sind transmembrane Kationenverschiebungen als ein möglicherweise auslösender oder zumindest unterstützender Faktor der akuten Myokardnekrose und ihrer Folgezustände Gegenstand zahlreicher Diskussionen (SELYE, 1958, 1960; BAJUSZ, 1964; SOLYMOSS et al., 1968; McALEESE et al., 1961; VITALE et al., 1957; SIMON, 1964).

Durch Myokardanalysen konnte nach experimenteller Coronarligatur oder Asphyxie-Hypoxie eine Erhöhung der K^+ - und Mg^{++} - sowie Abnahme der Na^+ -Konzentration im Coronarsinusblut und eine Verminderung des K^+ - und Mg^{++} -Gehaltes sowie eine Zunahme des Na^+ -Gehaltes im infarzierten bzw. hypoxischen Herzen nachgewiesen werden (CUMMINGS, 1960; HOCHREIN et al., 1967, 1969).

Untersuchungen am fibrillierenden Herzen zeigten, daß Rhythmusstörungen bei einem primär in seiner Funktion gestörten Arbeitsmyokard einerseits durch Faserdehnung oder verminderten Coronarfluß, andererseits durch intrazelluläre Ionenverschiebungen mit veränderter Membranpolarisation ausgelöst werden können (HOCHREIN et al., 1967, 1968, 1969). Elektrolytveränderungen in und an der Myokardfaser sind somit in zweierlei Hinsicht von Bedeutung:

1. Zumindest tierexperimentell ließen sich durch einen K^+ - Mg^{++} -Mangel infarktoider Herzmuskelnekrosen erzeugen. Die nekroseverhütende, nach FLECKENSTEIN (1968) als Ca^{++} -Antagonismus zu verstehende Wirkung der K^+ - und Mg^{++} -Ionen konnte unter spezifischen Versuchsbedingungen als "schützender Effekt" von K^+ - Mg^{++} -Salzen nachgewiesen werden und steht in engem Zusammenhang mit dem Bestand der Zelle an energiereichen Phosphaten (LEHR et al., 1969).

2. Eine Myokardnekrose kann mit pathologischen Funktionszuständen des Herzens einhergehen, die einerseits über Veränderungen des intra-extrazellulären K^+ -Gradienten an der Einzelfaser zur Verkürzung der Refraktärzeit und Ausbildung von Ektopien führen und andererseits mit dem intrazellulären K^+ - Mg^{++} -Mangel das Elektrolytmuster einer Myokardinsuffizienz aufweisen (HOCHREIN, 1967).

Diese Befunde stimulierten die Vorstellung, K^+ - und Mg^{++} -Ionen in Form "polarisierender Lösungen (SODI-PALLARES et al., 1962, 1966) oder durch "Elektrolytschlepper" (NIEPER et al., 1961, 1962) aus dem Extrazellulärraum in die Zelle überführen zu können.

Unter diesem Gesichtspunkt wurde K^+ - Mg^{++} -Aspartat eingehend untersucht, wobei sich teilweise widersprüchliche Befunde ergaben (TERNER, 1950; LABORIT et al., 1958; TREZBSKI et al., 1959; WEBER, 1960; TAPIN, 1962; GREEF et al., 1964). Während eine passive Einschleppung von Kationen als Aminosäurekomplex bisher nicht nachweisbar war, kann K^+ - Mg^{++} -Aspartat wahrscheinlich den Ausstrom bzw. myokardialen K^+ - Mg^{++} -Verlust bei Hypoxie oder Ischämie weitgehend verhindern.

Es erschien daher interessant, die Wirkung von K^+ - Mg^{++} -Aspartat bei akutem Substratmangel des Herzens einer exakten Beurteilung zu unterziehen. Die Anwendung beim frischen Myokardinfarkt war um so mehr berechtigt, als der Erfolg einer vielfach praktizierten Basistherapie wie routinemäßiger Einsatz von Antikoagulantien oder Fibrinolytika heute noch nicht einheitlich beantwortet werden kann. Mit der zusätzlichen Applikation von K^+ - Mg^{++} -Aspartat sollte eine Verbindung zwischen dem mechanischen Faktor der Coronarocclusion und den ischämisch-hypoxischen Veränderungen des myokardialen Elektrolytstoffwechsels hergestellt werden.

B. Methodik

I. Auswahl des Patientengutes

In einem Zeitraum von acht Monaten wurden aufeinanderfolgend zwei Kollektive mit jeweils vierzig Infarktkranken hinsichtlich des Verlaufs und der Komplikationsquote während des Aufenthaltes auf der Intensivpflegereinheit und der Normalstation verglichen.

Auf eine Alternation wurde verzichtet, da die genaue Klassifizierung von Infarktart, -alter und -lokalisation in den Vordergrund gestellt werden sollte. Die Aufnahme in beide Gruppen erfolgte nach Festlegung der Diagnose anhand folgender Kriterien:

1. Im Elektrokardiogramm mußten Nekrosezeichen mit R-Verlust und Infarkt-Q bzw. Endteilveränderungen mit überhöhter T-Welle ("Erstickungs-T") und Elevation der ST-Strecke und konsekutiver Entwicklung von Nekrosezeichen vorhanden sein.

Grundsätzlich berücksichtigt wurden nur transmurale Vorder- und Hinterwandinfarkte mit EKG-Veränderungen in den Ableitungen I, (II), aVL, V_{2-4} bzw. (II), III, aVF, Neb-D und gegebenenfalls V_{5-7} .

Rezidivinfarkte sowie rudimentär ablaufende Innenschicht- und intramurale (Mikro-)Infarkte wurden nicht einbezogen.

Die EKG-Schreibung erfolgte vor Beginn sowie 24, 48, 72 und 96 Stunden nach Einleitung der Therapie, anschließend mindestens einmal wöchentlich. Zur Registrierung wurde der 6-Kanal-Elektrokardiograph Mingograf Cardirex 6 T der Firma SIEMENS verwendet.

2. Das Maximum der SGOT-Aktivität sollte 20 Stunden nach Aufnahme auf die Überwachungseinheit erreicht werden. Die Bestimmung der humoralen Reaktionen (SGOT, SGPT, Leukozytenzahl, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Hyperglykämie) erfolgte vor Therapiebeginn, anschließend in 12stündlichen

Abständen und nach dem 4. Tag wöchentlich. Die Serumtransaminasenaktivitäten wurden im UV-Test mit der Biochemica Test-Kombination der Fa. BOEHRINGER bestimmt. Um die Schwankungsbreite des fermentchemischen Verhaltens möglichst gering zu halten, wurde eine SGOT-Aktivität von 15 I.E./l als oberer Normwert festgelegt.

II. Untersuchungsgang

Nach Sicherung der Diagnose erfolgte eine wenigstens viertägige Dauerüberwachung auf der Intensivpflegeeinheit. Zur Erfassung bedeutsamer Rhythmusstörungen stand ein dreistufiges Überwachungssystem der Fa. PÄSELT zur Verfügung, bei dem ein zentraler Abfragemonitor mit Einkanalmeßplatz für die kontinuierliche Puls- und oscilloscopische EKG-Registrierung acht Meßplätze mit Bettmonitoren bedient. Neben einem Bandspeichereinschub für jeweils einen Patienten erfolgte für alle Meßplätze eine automatische EKG-Ausschreibung sowie eine optische und akustische Alarmanzeige bei Überschreiten zweier verstellbarer Frequenzgrenzwerte (EFFERT, 1968; HOCHREIN, 1970).

Bei allen Patienten wurde ein PVC-Katheter (1 x 1,5 mm) bis in Vorhofnähe mittels Punktion der V. anonyma oder subclavia, V. jugularis externa oder einer Cubitalvene eingeführt. In unsicheren Fällen erfolgte eine röntgenologische Überprüfung der Katheterlage durch Kontrastmitteleinjektion. Wie auch für die Positionierung transvenöser Stimulationssonden wurde die Bildverstärker-Röntgen-Einrichtung BV 20 S mit Transistor-Fernsehkette der Fa. MÜLLER verwendet.

Die Messung des zentralvenösen Füllungsdruckes erfolgte bei Zuständen schwerer cardio-vasculärer Dekompensation und unter den Bedingungen eines cardiogenen Schocks in ein- bis zweistündlichen, in allen anderen Fällen wenigstens in vierstündlichen Abständen. Der Nullpunkt des

Meßsystems (Fa. BRAUN) wurde 5 cm unterhalb des Sternums angenommen.

Neben einer spätestens 12 Stunden nach stationärer Aufnahme angefertigten Röntgen-Thoraxaufnahme im Bett unter vergleichbaren Bedingungen mit der SIEMENS-Röntgenkugel 2 E erfolgte die Diagnose einer sich entwickelnden Herzinsuffizienz nach üblichen Kriterien wie Dyspnoe, pulmonalen Rasselgeräuschen und Galopprrhythmen (III., IV. Herzton).

Zusätzlich wurde bei jedem Patienten vor und nach einstündiger Zufuhr von 4 l O_2 /min über eine Nasensonde eine Blutprobe aus der A. femoralis oder cubitalis und aus den herznahen Venen zur Bestimmung von pH, O_2 -, CO_2 -Partialdruck, Standard-Bikarbonat und base excess mit dem Combi-Analysator der Fa. ESCHWEILER entnommen. Gleichzeitig erfolgte die Bestimmung des arteriellen und venösen Lactatspiegels im UV-Test mit der Biochemica Test-Kombination der Fa. BOEHRINGER (Normalwerte im Vollblut 6 - 16 mg %).

Der arterielle und venöse Hämatokrit wurde nach der Mikrokapillarmethode bestimmt (3 000 U/min über 3 min; Zentrifuge der Fa. CHRIST). Die Messung der Rectal- und Hauttemperatur erfolgte mit einem elektronischen Widerstandsthermometer der Fa. TESTOTERM.

III. Behandlungsverfahren

In einer ersten Phase erhielten 40 Infarkt Kranke als Kontrollgruppe (Gruppe A) eine dreitägige Dauertropfinfusion mit 1 200 ml Glukose 5 % pro 24 Stunden. Während der anschließenden Phase wurden 40 weiteren Infarktpatienten 15 g mono-Kalium-d,1-aspartat und 15 g mono-Magnesium-d,1-aspartat in 1 200 ml 5 %iger Glukoselösung pro 24 Stunden über drei Tage infundiert (Gruppe B).

Alle Patienten erhielten zusätzlich unter strenger Indikationsstellung Sedativa, Analgetika, Herzglykoside sowie

Antiarrhythmika wie Lidocain, Ajmalin, Phenytoin, Chinidin usw. Gegebenenfalls wurden vasopressorische Sympathomimetika oder β -Rezeptorenstimulatoren (Orciprenalin bzw. Isoproterenol) und elektrische Behandlungsverfahren wie Defibrillation und passagere oder permanente Elektrostimulation angewendet.

Bei allen Patienten wurde wenigstens anfänglich eine Antikoagulantienbehandlung mit einem Heparinoid mit Übergang auf ein orales Cumarinderivat eingeleitet.

Die weitere Beurteilung und Therapie erfolgte nach den üblichen Kriterien der Infarkt rückbildung im Elektrokardiogramm, dem Kymogramm, einer dosierten ergometrischen Belastung und in Einzelfällen mittels Mikrokatheterismus des rechten Herzens nach GRANDJEAN.

Grundsätzlich wurde in dieser Untersuchung eine systematische körperliche Mobilisierung nach durchschnittlich drei Wochen angestrebt.

IV. Statistische Auswertung (FRANKE, 1969; GEIGY-Tab., 1960)

Sind n Meßwerte der streuenden Größe x : $x_1, x_2, x_3 \dots x_n$ gegeben, dann ist der arithmetische Mittelwert

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Die Standardabweichung s ($= \sigma$) ergibt sich aus:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}} = \sqrt{\frac{S_x}{n - 1}}$$

S_x ist die Summe der Quadrate aller Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert.

Zur rechnerischen Vereinfachung läßt sich S_x anders ausdrücken:

$$S_x = \sum (x - \bar{x})^2 = \sum (x^2) - \frac{(\sum x)^2}{n}$$

$\sum (x^2)$ ist die Summe der Quadrate der Einzelwerte.

Bei einer Normalverteilung liegen ca. 95 % aller Werte innerhalb des Bereichs $\bar{x} \pm 2s$.

Der mittlere Fehler des Mittelwertes (Standardabweichung des Mittelwertes) ergibt sich aus:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Im Endergebnis wird stets der Mittelwert mit seinem mittleren Fehler ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) angegeben.

Zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Meßreihen wird die Nullhypothese aufgestellt, nach der die Mittelwerte der gleichen Population entstammen und der Unterschied zwischen beiden rein zufällig sei. Diese Annahme wird mit dem Prüfquotienten t getestet, wobei für $\nu = n_1 + n_2 - 2 \leq 200$ die STUDENT-Verteilung gilt:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_d}$$

ν = Zahl der Freiheitsgrade

Im Nenner dieses Quotienten steht die Standardabweichung der Mittelwertdifferenz $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$:

$$s_d = \sqrt{\frac{(S_{x_1} + S_{x_2}) \cdot (n_1 + n_2)}{(n_1 + n_2 - 2) \cdot (n_1 \cdot n_2)}}$$

Die Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der die Nullhypothese verworfen werden kann, wird den STUDENT-Tabellen (GEIGY) entnommen. Die Zahl der Freiheitsgrade ist $\nu = n_1 + n_2 - 2$. Die Differenz zweier Mittelwerte wird dann als signifikant vom Zufall abweichend betrachtet, wenn die zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 5\%$ ($2P \leq 0,05$) ist.

Wird das Patientengut nach zwei verschiedenen Merkmalen in je zwei Klassen eingeteilt, so kann anhand einer Vierfelder-Tafel die unterschiedliche Häufigkeit qualitativer Merkmale auf Signifikanz geprüft werden. Die Anzahl der Merkmale wird hierbei mit den zu berechnenden Erwartungswerten mittels des χ^2 -Tests verglichen.

In den GEIGY-Tabellen für die Signifikanzschranken der χ^2 -Verteilung kann die Irrtumswahrscheinlichkeit 2α entnommen werden. Die Zahl der Freiheitsgrade ist $\nu = 1$. Ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit zweier Merkmale liegt vor, wenn $2\alpha \leq 0,05$ ist.

C. Charakterisierung des Patientengutes

I. Alters- und Geschlechtsverteilung (Abb. 1)

Gruppe A setzte sich aus 29 männlichen und 11 weiblichen, Gruppe B aus 24 männlichen und 16 weiblichen Infarktpatienten zusammen. Das Verhältnis Männer : Frauen betrug 2,6 : 1 bzw. 1,5 : 1 und zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Es erfolgte eine Aufschlüsselung des Patientengutes in die Altersgruppen 40 - 49 Jahre, 50 - 59 Jahre, 60 - 69 Jahre, 70 - 79 Jahre und älter als 80 Jahre. In keiner Altersgruppe bestand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven. Ein Häufigkeitsgipfel ergab sich in der Gruppe der 60 bis 69jährigen Infarktpatienten.

Das Durchschnittsalter betrug in der Gruppe A 67,9 Jahre und in Gruppe B 64,9 Jahre.

II. Infarktlokalisation (Abb. 2)

In Gruppe A betrafen jeweils 23 Infarkte (57 %) die Myokardvorderwand und 17 Infarkte (43 %) die Hinterwand, in der Gruppe B 20 Infarkte (50 %) die Vorderwand und 20 Infarkte (50 %) die Hinterwand.

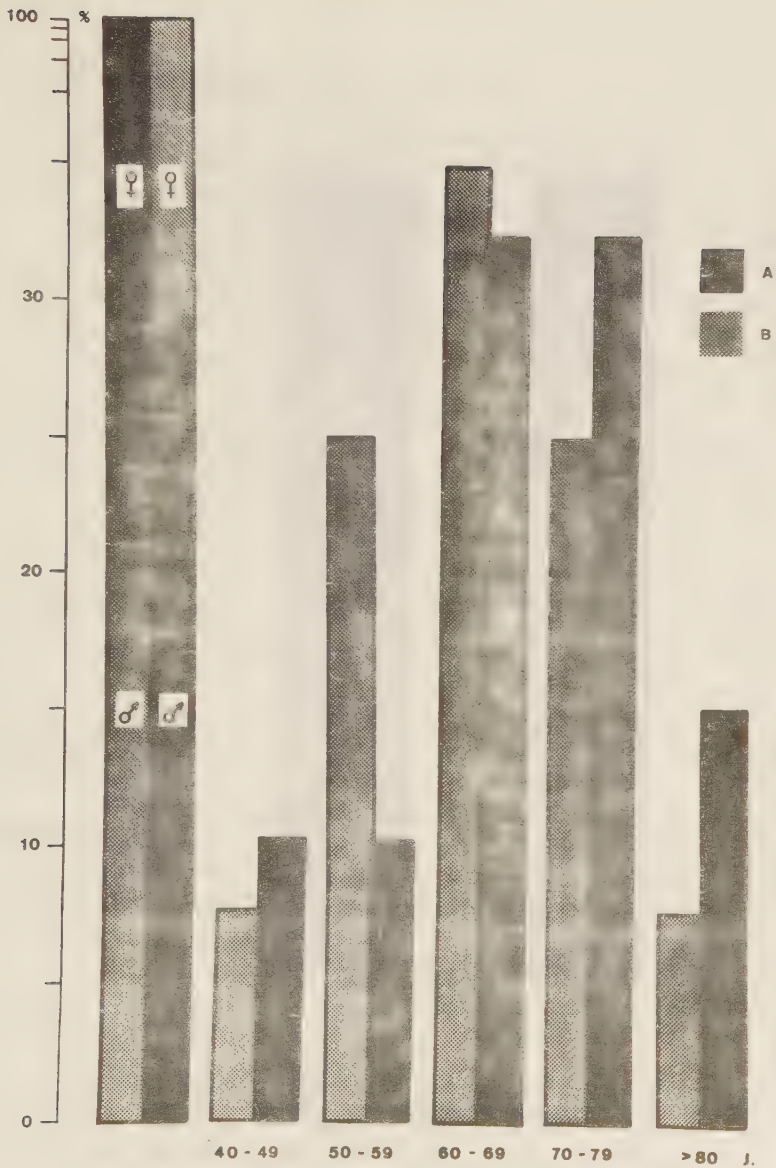


Abb. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung bei jeweils 40 Infarktkranken der Untersuchungsgruppe A und B

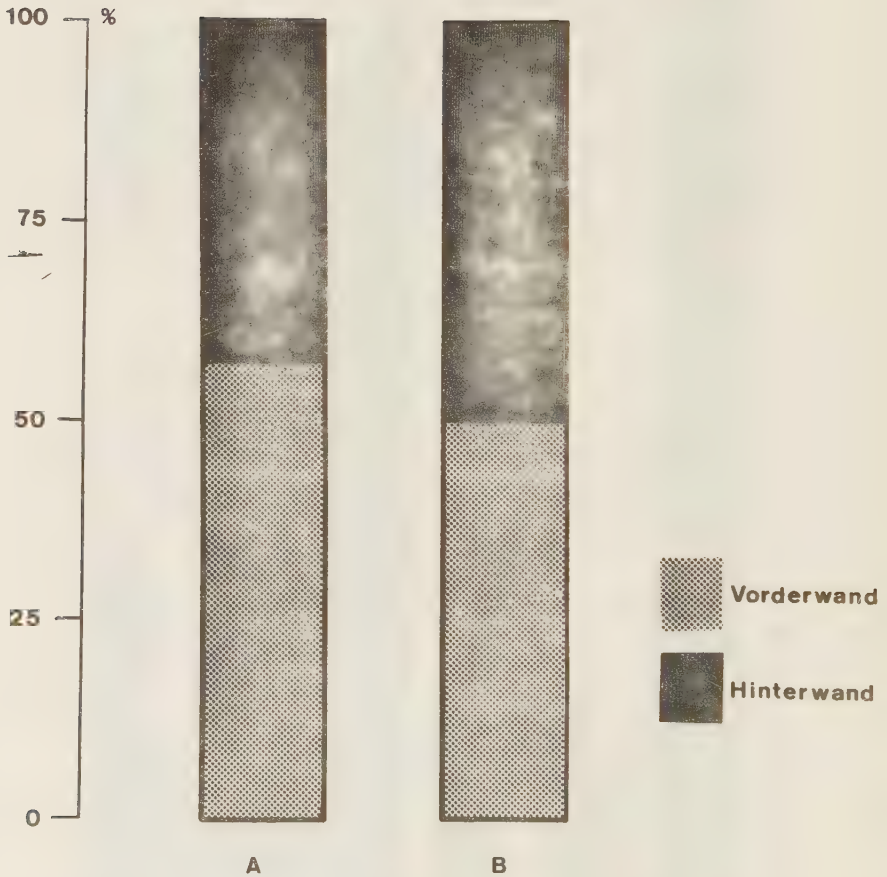


Abb. 2: Infarktlokalisation bei jeweils 40 Patienten der Untersuchungsgruppe A und B

III. Infarktalter (Tab. 1)

In der Gruppe A lag der Beginn der akuten Schmerz- oder Allgemeinsymptomatik in 62 % der Fälle innerhalb der 1. - 6. Stunde und in 38 % in der 6. - 12. Stunde vor Aufnahme auf die Überwachungseinheit. In der Gruppe B konnte in 66 % aller Fälle das akute Ereignis in der 1. - 6. Stunde und in 34 % während der 6. - 12. Stunde angenommen werden. Der Aufenthalt in der Intensivpflegestation betrug in beiden Gruppen durchschnittlich 120 Stunden.

Akutes Schmerzsyndrom/ Infarktalter	Gruppe A S = 40	Gruppe B S = 40
1 - 6 Stunden	62 %	66 %
6 - 12 Stunden	38 %	34 %

Tab. 1: Beginn der akuten Infarktsymptomatik bei 40 Patienten der Untersuchungsgruppe A und B vor Aufnahme auf die Überwachungseinheit.

D. Befunde

I. Humorale Reaktionen (Tab. 2)

Der Verlauf der SGOT-Aktivität, der Leukozytose und der Blutsenkungsgeschwindigkeit zeigte in beiden Patientenkollektiven keine unterschiedliche Rückbildungstendenz.

Die Dauer der erhöhten SGOT-Aktivität bis zur Normalisierung betrug $94,5 \pm 11,1$ Stunden in der Gruppe A und $81,4 \pm 15,2$ Stunden in Gruppe B.

Das Maximum des SGOT-Anstiegs wurde nach $12,5 \pm 2,1$ Stunden und $16,8 \pm 2,5$ Stunden in Gruppe A bzw. B erreicht. Die Höhe der SGOT-Aktivität betrug $84,4 \pm 28,8$ I.E./l in Gruppe A und $80,1 \pm 17,9$ I.E./l in der Gruppe B.

Tab. 2: Humorale Reaktionen bei 40 Infarktkranken der Untersuchungsgruppe A und B. Angegeben sind die erreichten Maximalwerte und die Dauer bis zur Normalisierung von SGOT, Leukozytenzahl und Blutsenkungsreaktion.

		Gruppe A S = 40	Gruppe B S = 40
Dauer erhöhter SGOT-Aktivität	(h)	94,5 $\pm$ 11,1	81,4 $\pm$ 15,2
Maximum des SGOT-Anstiegs	(h)	12,5 $\pm$ 2,1	16,8 $\pm$ 2,5
Höhe des SGOT-Anstiegs	(I.E./l)	84,8 $\pm$ 28,8	80,1 $\pm$ 17,9
Dauer der Leukozytose	(h)	87,8 $\pm$ 16,5	100,0 $\pm$ 15,6
Maximum des Leukozytenanstiegs	(h)	17,2 $\pm$ 6,2	22,8 $\pm$ 3,9
Höhe der Leukozytose			
10 - 15 000 mm ⁻³		86 %	60 %
> 15 000 mm ⁻³		14 %	40 %
Dauer der B.S.G.-Reaktion (< 20 mm n.W.i.d. 1. Std.)	(d)	21,2 $\pm$ 2,8	24,7 $\pm$ 3,7

Die Dauer der Leukozytose ergab sich in der Gruppe A zu 87,8 $\pm$ 16,5 Stunden und in Gruppe B zu 100,0 $\pm$ 15,6 Stunden, während das Maximum des Leukozyten-Anstiegs nach 17,2 $\pm$ 6,2 und 22,8 $\pm$ 3,9 Stunden in der Gruppe A bzw. B erreicht wurde.

In 86 % aller Fälle der Gruppe A betrug die Leukozytenzahl 10 - 15 000 mm⁻³ und in 14 % über 15 000 mm⁻³. In der Gruppe B erreichten 60 % eine Leukozytose von 10 - 15 000 mm⁻³ und 40 % über 15 000 mm⁻³.

Die Dauer der B.S.G.-Reaktion bis zum Rückgang unter 20 mm n.W. in der 1. Stunde betrug in Gruppe A 21,2 $\pm$ 2,8 Tage und in Gruppe B 24,7 $\pm$ 3,7 Tage.

II. Veränderungen des Elektrokardiogramms (Tab. 3)

Der Rückgang der ST-Elevation zur isoelektrischen Linie wurde in der Gruppe A in 55 % bis zum 5. Tag und in 45 % nach dem 5. Tag erreicht; in Gruppe B zeigten 40 % bis zum 5. Tag und 60 % nach dem 5. Tag eine Normalisierung der ST-Strecke. Eine vollständige Inversion von T war in Gruppe A in 89 % bis zum 5. Tag und in 11 % nach dem 5. Tag vorhanden, in Gruppe B in 88 % bis zum 5. Tag und in 12 % nach dem 5. Tag.

Tab. 3: Veränderungen des Elektrokardiogramms bei
40 Infarktkranken der Untersuchungsgruppe
A und B

		Gruppe A S = 40	Gruppe B S = 40
Normalisierung der ST-Strecke	bis zum 5. Tag	55 %	40 %
	nach dem 5. Tag	45 %	60 %
T-Inversion	bis zum 5. Tag	89 %	88 %
	nach dem 5. Tag	11 %	12 %

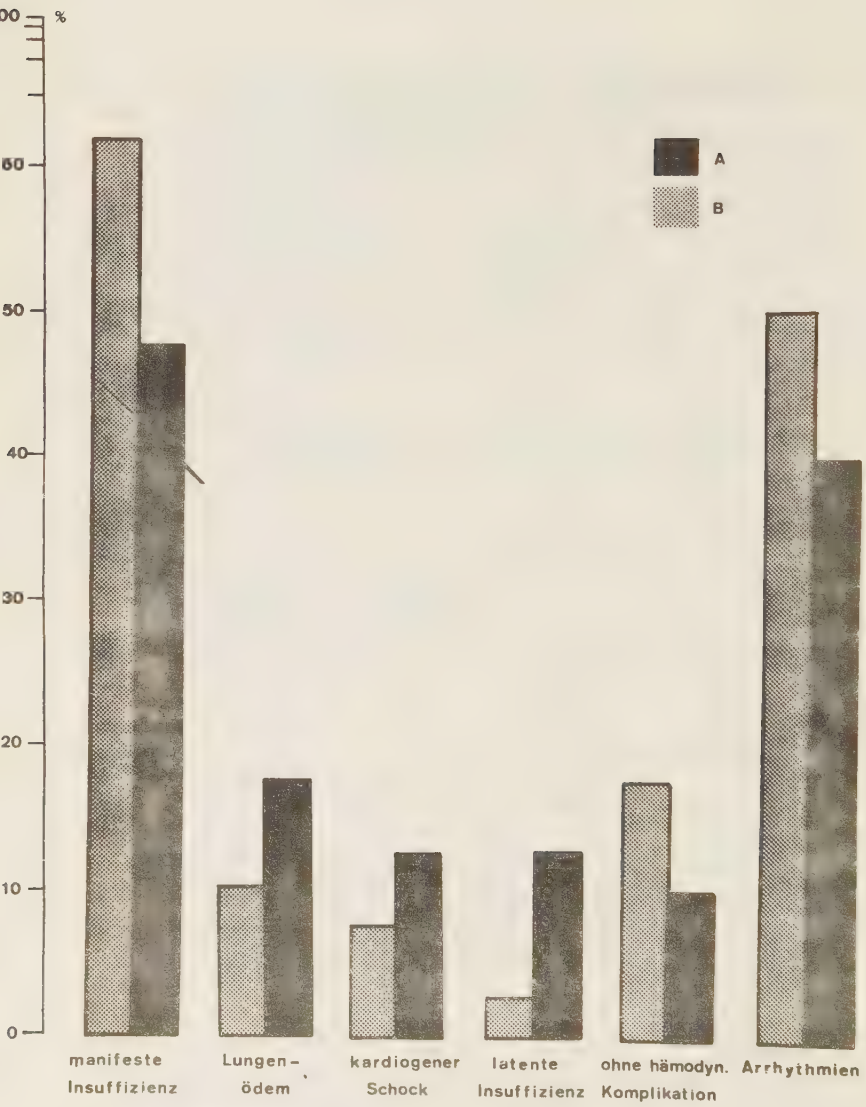


Abb. 3: Hämodynamische Infarktkomplikationen und Rhythmusstörungen bei 40 Patienten der Untersuchungsgruppe A und B

III. Hämodynamische Komplikationen (Abb. 3)

In der Kontrollgruppe entwickelten 36 Patienten (90 %) und in der mit K^+ - Mg^{++} -Aspartat behandelten Gruppe B 33 Patienten (83 %) zu einem beliebigen Zeitpunkt während des gesamten Klinikaufenthaltes eine eingeschränkte Pumpfunktion des Herzens in Form einer latenten, d. h. unter Belastung auftretenden "Spätinsuffizienz", einer sich offenbar unter dem akuten Infarktereignis manifestierenden Herzinsuffizienz oder eines linksventrikulären Versagens mit Lungenödem als schwerste Form. Miteinbezogen wurde der kardiogene Schock, bei dem sich stets eine zunehmende Myokardinsuffizienz entwickelte. Bei 19 Patienten (47,5 %) in der Gruppe A und 25 Patienten (62,5 %) in Gruppe B bestand eine manifeste Herzinsuffizienz, bei 7 Patienten (17,5 %) in Gruppe A und 4 Patienten (10 %) in Gruppe B ein Lungenödem und bei 5 Patienten (12,5 %) bzw. 3 Patienten (7,5 %) ein kardiogenes Schocksyndrom.

Eine latente Herzinsuffizienz ließ sich in Gruppe A in 5 Fällen (12,5 %) und in der Gruppe B in 1 Fall (2,5 %) nachweisen. Ohne faßbare hämodynamische Komplikationen blieben in Gruppe A 4 Patienten (10 %) und in Gruppe B 7 Patienten (17 %).

Das signifikant häufigere Auftreten einer manifesten Herzinsuffizienz in der Gruppe B ($2\alpha < 0,05$) verschob sich in Gruppe A signifikant zu Lasten der mit einer höheren Letalität einhergehenden Zustände des akuten linksventrikulären Versagens und des kardiogenen Schocks sowie der Belastungsinsuffizienz ($2\alpha < 0,05$).

Die Letalität des Lungenödems betrug in Gruppe A 82 % und in Gruppe B 50 %, während der kardiogene Schock in beiden Gruppen eine 100 %ige Letalität aufwies.

IV. Zentraler Venendruck (Tab. 4)

In beiden Gruppen lag der zentralvenöse Füllungsdruck bei allen Fällen einer Myokardinsuffizienz, die mit Lungenstauung und arterieller Hypoxämie einherging, deutlich über den Druckwerten bei nicht nachweisbarer Herzinsuffizienz, erreichte jedoch nie kritische Werte über 15 cm H₂O.

Tab. 4: Verhalten des zentralen Venendruckes (CVD) bei manifester und primär nicht faßbarer Myokardinsuffizienz in der Untersuchungsgruppe A und B

Zeitpunkt nach Aufnahme	manifeste Insuffizienz	nicht faßbare Insuffizienz	
(h)	Gruppe A (n = 19)	Gruppe B (n = 25)	Gruppe A + B (n = 11)
0	13,3 $\pm$ 1,4	10,6 $\pm$ 1,3	8,3 $\pm$ 2,0
12	13,5 $\pm$ 1,6	10,8 $\pm$ 1,1	7,3 $\pm$ 1,2
24	13,5 $\pm$ 1,3	13,4 $\pm$ 1,0	5,3 $\pm$ 0,9
36	13,5 $\pm$ 0,5	13,6 $\pm$ 1,1	6,3 $\pm$ 2,2
48	12,0 $\pm$ 0,8	13,3 $\pm$ 0,9	6,0 $\pm$ 1,9
72	12,5 $\pm$ 1,2	13,1 $\pm$ 1,1	7,3 $\pm$ 0,7

Derartige Venendrucke wurden lediglich bei fortgeschrittenem kardiogenen Schock und irreversiblen Herzversagen beobachtet. Die Meßwerte bei nicht nachweisbarer Herzinsuffizienz sind beiden Patientengruppen entnommen.

Bei Vorliegen einer manifesten Herzinsuffizienz betrug der zentrale Venendruck vor Therapiebeginn in Gruppe A 13,3 $\pm$ 1,4 cm H₂O, in der Gruppe B 10,6 $\pm$ 1,3 cm H₂O und veränderte sich nur geringfügig innerhalb der ersten 48 Stunden trotz frühzeitiger Glykosidbehandlung. Bei den

17 Fällen von insgesamt 80 Patienten (21,2 %) mit primär nicht faßbarer Herzinsuffizienz lag der zentralvenöse Druck in den ersten 3 Tagen durchschnittlich zwischen 5 und 8 cm H₂O.

V. Blutgase, Laktatspiegel und arterio-venöse O₂-Ausschöpfung (Tab. 5)

Wir fanden in beiden Gruppen bei Vorliegen einer manifesten Myokardinsuffizienz, die in allen Fällen - hierauf wurde bereits hingewiesen - zur Entwicklung einer röntgenologisch nachweisbaren Lungenstauung führte, eine Abnahme des O₂-Partialdruckes sowie einen mäßig erhöhten pH-Wert und erniedrigten CO₂-Partialdruck als Folge einer kompensatorischen alveolären Hyperventilation. Bereits nach einstündiger Zufuhr von 4 l O₂/min über eine Nasen-sonde kam es zur Normalisierung des pO₂.

Der arterielle pH betrug bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz vor O₂-Zufuhr in Gruppe A $7,49 \pm 0,036$, in der Gruppe B $7,46 \pm 0,014$ und fiel auf $7,47 \pm 0,022$ bzw. $7,42 \pm 0,005$ ab. Bei nicht nachweisbarer Herzinsuffizienz lag der pH vor O₂-Gabe in der Gruppe A bei $7,49 \pm 0,014$ und $7,38 \pm 0,022$ in Gruppe B, nach O₂-Zufuhr bei $7,45 \pm 0,015$ bzw. $7,40 \pm 0,001$.

Der arterielle O₂-Druck betrug bei manifester Herzinsuffizienz vor O₂-Gabe in Gruppe A $64,00 \pm 4,32$, in Gruppe B $64,06 \pm 2,64$ Torr und stieg auf $94,83 \pm 13,88$ bzw. $102,92 \pm 7,55$ Torr an.

Bei nicht faßbarer Myokardinsuffizienz wurde vor O₂-Zufuhr in Gruppe A ein arterieller pO₂ von $73,50 \pm 3,50$ Torr, in Gruppe B von $70,00 \pm 4,26$ Torr und nach O₂-Gabe von $89,00 \pm 16,99$ bzw. $130,33 \pm 34,84$ Torr gefunden.

Bei insgesamt 44 Patienten mit manifester Herzinsuffizienz aus beiden Untersuchungsgruppen wurde vor O₂-Zufuhr ein

venöser pO_2 von $29,90 \pm 2,85$ Torr, nach O_2 -Gabe von $38,00 \pm 3,78$ Torr gemessen, während bei nicht nachweisbarer Myokardinsuffizienz vor O_2 -Zufuhr ein venöser pO_2 von $28,40 \pm 4,23$ und nach O_2 -Gabe von $44,40 \pm 5,19$ Torr gefunden wurde.

Der arterielle O_2 -Partialdruck vor O_2 -Zufuhr war in beiden Gruppen bei manifester Herzinsuffizienz gegenüber den Fällen ohne faßbare Dekompensation signifikant erniedrigt ($2 P < 0,05$) und stieg nach einstündiger O_2 -Gabe hochsignifikant an ($2 P < 0,001$). Dagegen war der venöse pO_2 bei manifester und primär nicht nachweisbarer Herzinsuffizienz nicht signifikant unterschiedlich, stieg jedoch in beiden Fällen nach O_2 -Zufuhr signifikant an ($2 P < 0,05$).

Die Differenz zwischen arteriellem pO_2 und dem pO_2 des herznahen Venenblutes betrug bei manifester Herzinsuffizienz vor O_2 -Gabe $34,50 \pm 3,57$ Torr, nach O_2 -Zufuhr $67,43 \pm 9,27$ Torr, bei nicht nachweisbarer Myokardinsuffizienz $44,40 \pm 5,59$ vor und $82,00 \pm 20,13$ Torr nach O_2 -Gabe.

Die arteriellen CO_2 -Partialdrucke, Standard-Bikarbonat und base excess zeigten keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich einer manifesten und nicht nachweisbaren Herzinsuffizienz sowohl vor als auch nach O_2 -Zufuhr.

Der insgesamt erniedrigte pCO_2 dürfte allerdings bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz Überwiegend auf einen Kompensationsmechanismus infolge der Hypoxie, bei nicht nachweisbarer Herzinsuffizienz und normalem pO_2 auf eine psychisch ausgelöste Hyperventilation zurückzuführen sein.

Die Bestimmung des Laktatspiegels im arteriellen und venösen Blut ergab in beiden Gruppen in allen Fällen einer Herzinsuffizienz deutlich erhöhte Werte. Die arterielle Laktatkonzentration fiel nach O_2 -Zufuhr von $37,16 \pm 5,51$ mg % auf $35,15 \pm 7,92$ mg %, die venöse von $52,71 \pm 9,66$ mg % auf $41,54 \pm 6,62$ mg % ab.

Tab. 5: Blutgase, Laktatspiegel und arterio-venöse O_2 -Ausschöpfung bei Infarktkranken mit und ohne Herzinsuffizienz in der Untersuchungsgruppe A und B

(a) Manifeste Myokardinsuffizienz

	Gruppe A n = 19		Gruppe B n = 25	
	vor O_2	nach O_2	vor O_2	nach O_2
pH arter.	7,49 $\pm$ 0,036	7,47 $\pm$ 0,022	7,46 $\pm$ 0,014	7,42 $\pm$ 0,005
pO_2 arter. (mm Hg)	64,00 $\pm$ 4,32	94,83 $\pm$ 13,88	64,06 $\pm$ 2,64	102,92 $\pm$ 7,55
pCO_2 arter. (mm Hg)	31,16 $\pm$ 2,98	35,00 $\pm$ 2,73	31,93 $\pm$ 3,33	32,64 $\pm$ 1,58
HCO_3^- arter. (mval/l)	25,25 $\pm$ 1,74	24,20 $\pm$ 2,03	22,06 $\pm$ 0,71	22,21 $\pm$ 0,75
base exc. (mval/l)	+2,15 $\pm$ 2,19	+3,17 $\pm$ 2,49	-1,20 $\pm$ 0,93	-1,17 $\pm$ 1,02

	Gruppe A + B n = 44	
	vor O_2	nach O_2
pO_2 venös (mm Hg)	29,90 $\pm$ 2,85	38,00 $\pm$ 3,78
pO_2 art. pO_2 ven. (mm Hg)	34,50 $\pm$ 3,57	67,43 $\pm$ 9,27
Laktat arter. (mg %)	37,16 $\pm$ 5,51	35,15 $\pm$ 7,92
Laktat ven. (mg %)	52,71 $\pm$ 9,66	41,54 $\pm$ 6,62

(b) Keine Myokardinsuffizienz

	Gruppe A n = 9		Gruppe B n = 8	
	vor O ₂	nach O ₂	vor O ₂	nach O ₂
pH arter.	7,49 ± 0,014	7,45 ± 0,015	7,38 ± 0,022	7,40 ± 0,001
pO ₂ arter. (mm Hg)	73,50 ± 3,50	89,00 ± 16,99	70,00 ± 4,26	130,33 ± 34,84
pCO ₂ arter. (mm Hg)	32,00 ± 4,00	32,00 ± 1,00	39,25 ± 5,39	35,33 ± 1,85
HCO ₃ ⁻ arter. (mval/l)	25,00 ± 1,00	22,00 ± 1,42	26,31 ± 0,97	25,00 ± 1,23
base exc. (mval/l)	+2,75 ± 1,25	-0,75 ± 2,25	-4,25 ± 0,56	-2,00 ± 0,99

Gruppe A + B
n = 17

	vor O ₂	nach O ₂
pO ₂ venös (mm Hg)	28,40 ± 4,23	44,40 ± 5,19
pO ₂ art. pO ₂ ven. (mm Hg)	44,40 ± 5,59	82,00 ± 20,13
Laktat arter. (mg %)	-	-
Laktat ven. (mg %)	-	-

VI. Kardiogener Schock

Ablauf und in allen Fällen letaler Ausgang des kardiogenen Schocks unterschieden sich in beiden Gruppen in keiner Weise. Es entwickelten sich stets arterielle Hypotonie, Tachykardie, sekundäre Rhythmusstörungen und metabolisch-hypoxische Azidose sowie Oligurie-Anurie. Die arterielle und venöse Laktatkonzentration als Hinweis auf den Schweregrad des Schocks mußte insofern mit Einschränkung betrachtet werden, als auch bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz ohne Schock erhöhte Werte gefunden wurden.

Infolge abnehmender Pumpfunktion des Herzens kam es zu rezidivierenden Lungenödemem und kontinuierlichem Anstieg des zentralvenösen Druckes.

Als Maß für die Kreislaufzentralisation fand sich eine zunehmende Temperaturdifferenz zwischen Körperkern und -schale. Regelmäßig entwickelte sich eine Hämokonzentration mit Anstieg des arteriellen und venösen Hämatokrits.

In dem abgebildeten Fall eines kardiogenen Schocks bei akutem Hinterwandinfarkt zeigt sich das typische Verhalten von arteriellem Druck, Druckamplitude und Herzfrequenz (Abb. 4). Regelmäßig traten sekundäre Rhythmusstörungen als Funktionsäußerungen des versagenden Herzens in Form ventrikulärer Ektopien auf, die zu Kammerflattern und elektrischer Defibrillation führten. Trotz Applikation von Herzglykosiden und Diuretika traten fortlaufender Anstieg des zentralen Venendruckes und rezidivierende Lungenödeme auf. In gleichem Maße sistierte die Harnausscheidung. Es entwickelten sich trotz Zufuhr von NaHCO_3 eine ausgeprägte metabolische Azidose mit pH-Werten bis 7,25, Verminderung des Standard-Bikarbonats bis auf 17,5 mval/l und negativem Basenüberschuß sowie eine schwere arterielle Hypoxie mit O_2 -Drucken bis 45 Torr, die auch durch Respirator-Beratmung nicht zu beherrschen war. Als Folge verminderter

Gewebsperfusion und erhöhten peripheren Gefäßwiderstandes kam es zu ansteigender Differenz zwischen Rectal- und Hauttemperatur an den Extremitäten.

Hinsichtlich des Hämatokritanstiegs bis auf 57 % müssen pathogenetisch neben profusen Schweißausbrüchen und Erbrechen offenbar Plasmaverluste im Bereich der gestörten Mikrozirkulation in der terminalen Strombahn diskutiert werden. Das Ausmaß des Plasmaersatzes wurde in allen Fällen erwartungsgemäß durch eine Verstärkung der Herzinsuffizienz limitiert.

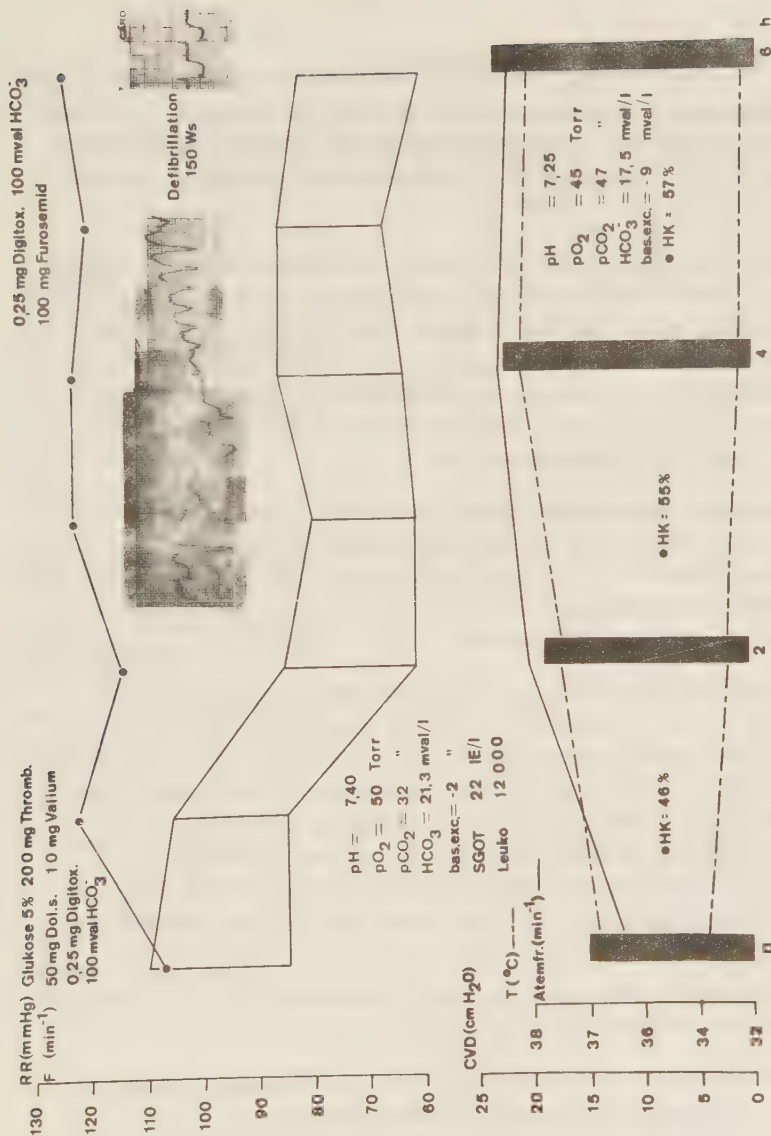


Abb. 4: 66jähriger Patient mit akutem Hinterwandinfarkt und kardiogenem Schock

VII. Kardiale Arrhythmien (Tab. 6)

Bedeutsame Rhythmusstörungen konnten in Gruppe A in 16 Fällen (40 %) und in Gruppe B in 20 Fällen (50 %) erfaßt werden. Eine signifikant unterschiedliche Häufigkeit bestand nicht.

Bei insgesamt 44 registrierten Einzelepisoden in der Gruppe A und 49 Registrierungen in Gruppe B wiesen alle Patienten, die während der Dauer der Überwachung zu einem beliebigen Zeitpunkt Rhythmus- bzw. Leitungsstörungen entwickelten, in Gruppe A durchschnittlich 2,8 und in der Gruppe B 2,5 alarmauslösende Phasen gleicher oder unterschiedlicher Arrhythmien auf.

Sekundäre Rhythmusstörungen im Rahmen eines kardiogenen Schocks oder eines protrahierten Herzversagens wurden nicht berücksichtigt, da unter derartigen Bedingungen auftretende elektrische Instabilitäten in ihrer Prognose eine andere Wertigkeit besitzen.

Auffallend war ein signifikant häufigeres Auftreten ($2\alpha < 0,05$) gehäufte polytope bzw. frühzeitig einfallender ventrikulärer Extrasystolen, kurzer Salven, ventrikulärer Tachykardien und von Kammerflattern und -flimmern in der Gruppe A (72,5 % gegenüber 52,5 % in Gruppe B), während sich in Gruppe B signifikant häufiger ($2\alpha < 0,05$) Sinusbradykardien, sinu-aurikuläre sowie av-Blockierungen I bis III^o entwickelten (37,5 % gegenüber 12,5 % in Gruppe A).

Lediglich in Gruppe A starben 4 Patienten (10 %) an therapieresistentem Kammerflimmern.

Das Auftreten passagerer Schenkelblockierungen zeigte in beiden Gruppen praktisch keinen Unterschied.

Tab. 6: Art und Häufigkeit kardialer Arrhythmien

	Gruppe A S = 40			Gruppe B S = 40		
	n	%	let.	n	%	let.
Insgesamt	16	40	4	20	50	-
supraventrikuläre Tachykardie (Sinus, Vorhof, av-Knoten)	3	7,5	-	4	10	-
supraventrikuläre Extrasystolie (> 1 : 10 Normalschläge)	4	10	-	4	10	-
Vorhofflimmern	2	5	-	5	12,5	-
Vorhofflattern	1	2,5	-	-	-	-
ventrikuläre Extrasystolen (> 1 : 10 Normalschläge) kurze Salven	16	40	-	12	30	-
polytope ventr. Extrasystolen Extrasystolen mit kurzem Kupplungsintervall	2	5	-	3	7,5	-
ventrikuläre Tachykardie	1	2,5	-	2	5	-
Kammerflattern	4	10	-	2	5	-
Kammerflimmern	6	15	4	2	5	1
Sinusbradykardie	2	5	-	3	7,5	-
sa-Block, av-Block I ^o	2	5	-	6	15	-
av-Block II - III ^o	1	2,5	-	6	15	-
Schenkelblockierungen	5	12,5	-	4	10	-

Die Abbildungen 5 und 6 zeigen zwei Fälle bedrohlicher kardialer Rhythmusstörungen. Bei einem Patienten der Gruppe A konnte eine ventrikuläre Tachykardie bei akutem Hinterwandinfarkt durch Elektrokonzersion mit 150 Ws sofort beherrscht werden. In einem anderen Fall mit akutem Hinterwandinfarkt und reversibler totaler av-Blockierung gelang über eine Frequenzsteigerung durch passagere Elektrostimulation die Aufrechterhaltung normaler hämodynamischer Verhältnisse.

VIII. Allgemeinkomplikationen (Abb. 7)

Die Beurteilung weiterer, die Prognose mit entscheidende Komplikationen wie Reinfarkt, Aneurysma, Herzruptur oder Perikarditis zeigten keine signifikanten Unterschiede. Das vermehrte Auftreten persistierender, auch durch massive Analgetikaaanwendung nur schwer zu beeinflussender Stenokardien in der Gruppe B steht in Widerspruch zu einer Reihe gegenteiliger Befunde und läßt keine Interpretation zu.

Unter den in der Tabelle angeführten Fällen mit akutem Herztod sind außerhalb der Überwachungsphase aufgetretene Todesfälle zu verstehen, bei denen eine Festlegung der Todesursache nicht möglich war.

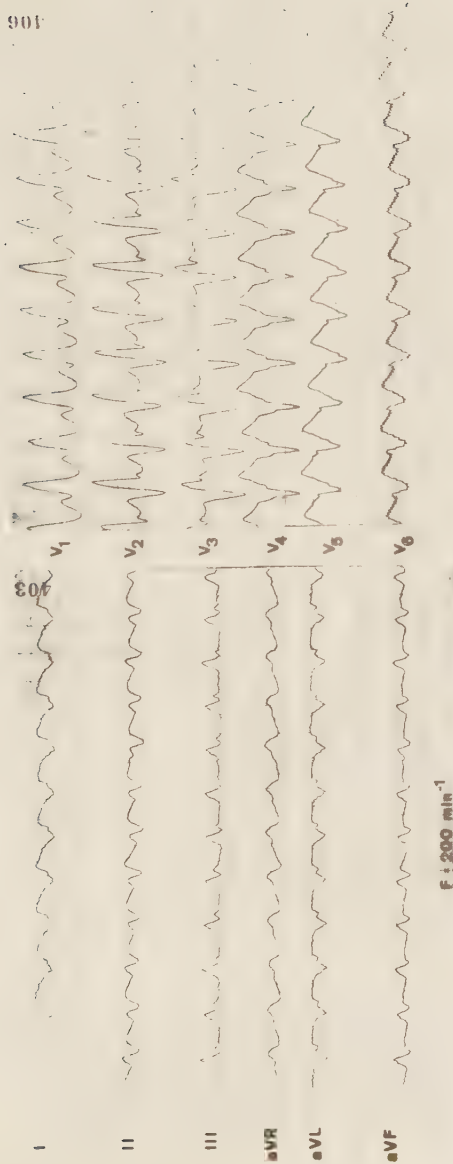


Abb. 5a: 58jähriger Patient, akuter Hinterwandinfarkt. Kamertachykardie mit sich anbahnender Schocksymptomatik

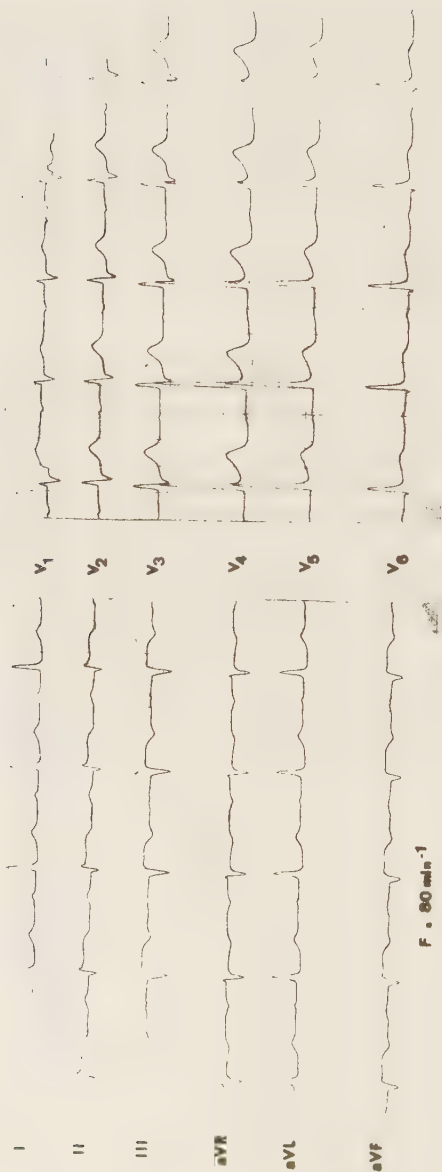


Abb. 5b: Elektrokonzersion mit 150 Ws, konstanter Sinusrhythmus
mit av-Block I°

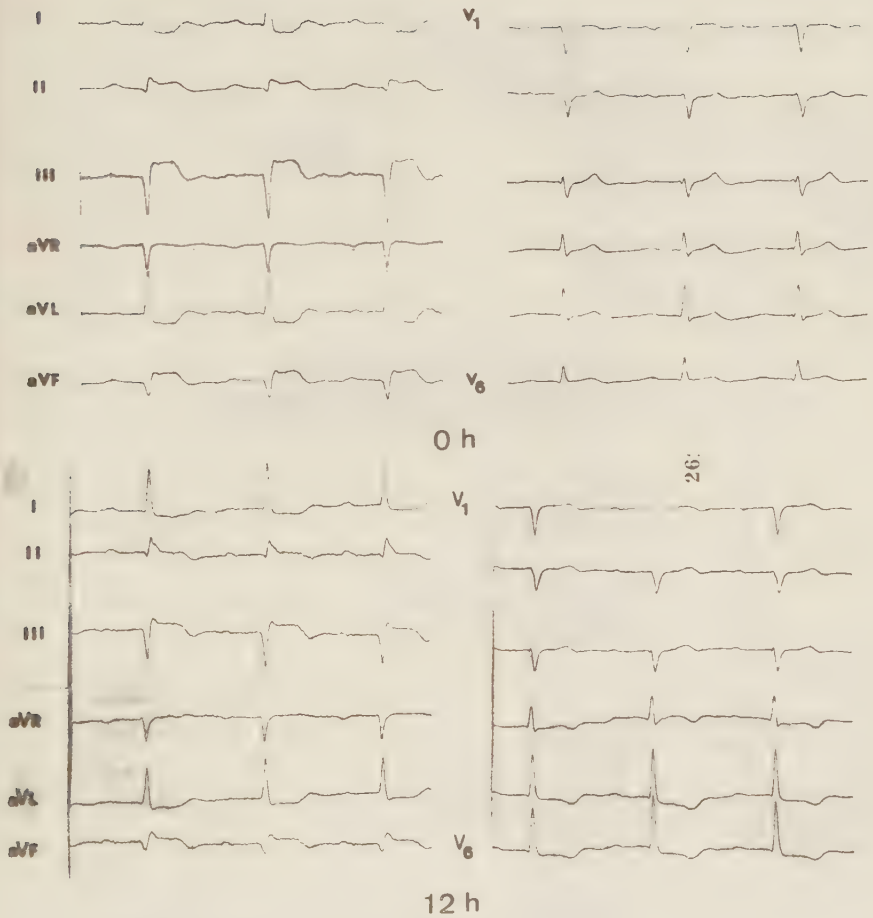


Abb. 6a: 69jährige Patientin, akuter Hinterwandinfarkt mit Lateralwandbeteiligung im akuten und subakuten Stadium; initial av-Block I^o, nach 18 h totaler Herzblock mit bradykarder Kammerautomatie ($F = 46 \text{ min}^{-1}$) und Entwicklung eines Schocksyndroms

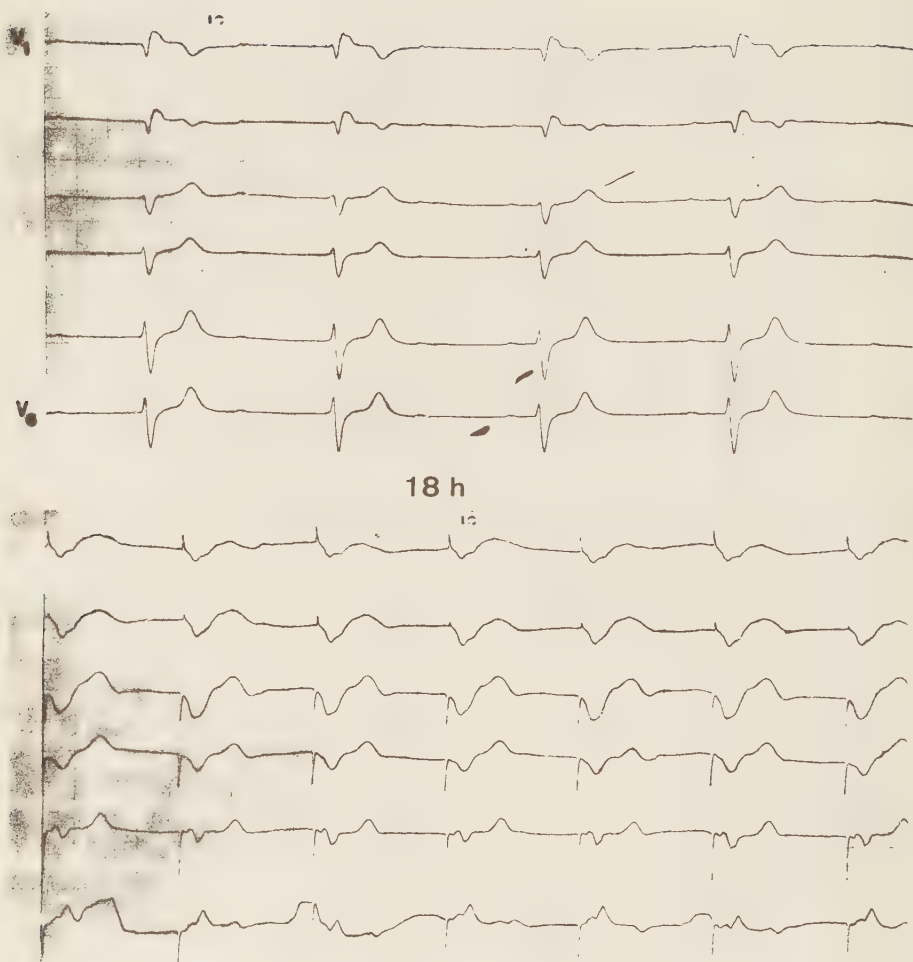


Abb. 6b: Normalisierung der peripheren Zirkulation unter transvenöser Elektrostimulation ($F = 70 \text{ min}^{-1}$); nach 72 h reguläre av-Überleitung

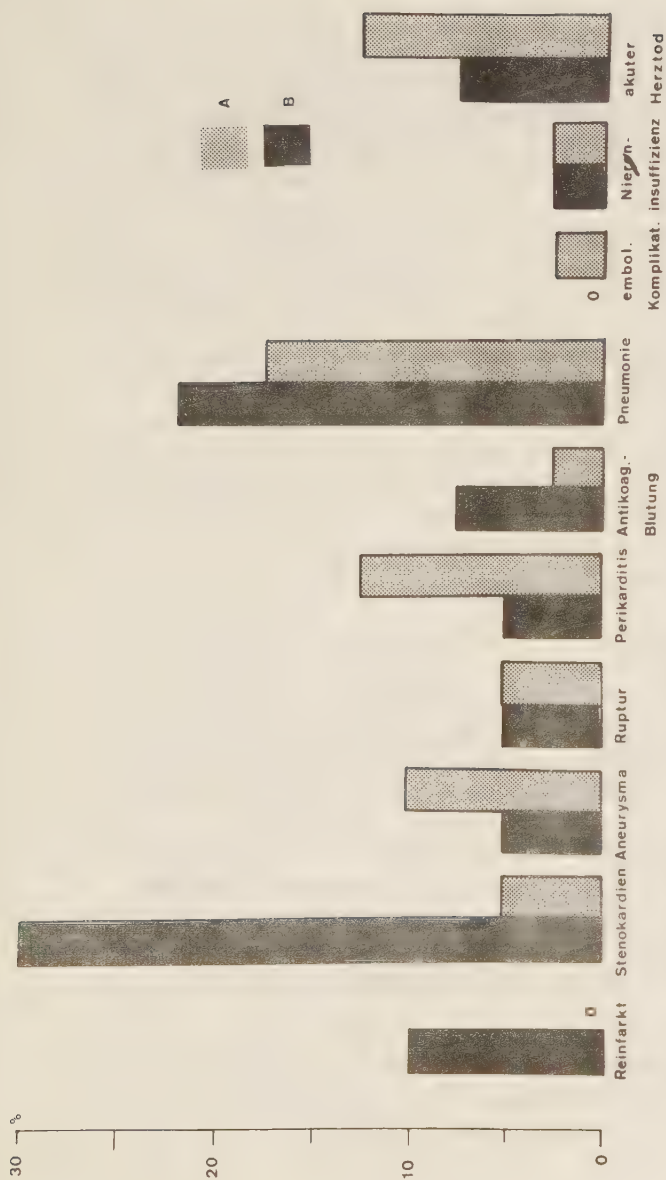


Abb. 7: Allgemeinkomplikationen bei 40 Infarktkranken der Untersuchungsgruppe A und B

IX. Letalität (Abb. 8 u. 9)

Während der gesamten klinischen Behandlung, die bei beiden Infarktgruppen durchschnittlich sechs Wochen dauerte, verstarben in der Gruppe A 22 Patienten (55 %) gegenüber 11 Patienten (27,5 %) in Gruppe B. Die Gesamtletalität lag in der Gruppe A somit um 100 % höher und zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ($2\alpha < 0,05$).

Bei der Aufschlüsselung tödlich verlaufender Komplikationen in beiden Infarktkollektiven ergab sich, daß in der Gruppe A 6 Patienten an akutem linksventrikulären Versagen, 5 Patienten im kardiogenen Schock, 4 Patienten an Kammerflimmern, 2 Patienten an einer Herzruptur und 5 Patienten im Rahmen eines akuten Herztodes verstorben sind. In der Gruppe B verstarben 2 Patienten im akuten Lungenödem, 3 Patienten im kardiogenen Schock, 1 Patient an einem Reinfarkt, 2 Patienten an einer Herzruptur und 3 Patienten an einem akuten Herztod.

Insgesamt starben von denjenigen Patienten, die eine Myokardinsuffizienz entwickelten, in der Gruppe A 30,6 % und in der Gruppe B 15,2 % an einem Versagen des Herzens als Pumpe. Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant, erklärt jedoch zusammen mit den 4 Fällen von tödlichem Kammerflimmern die höhere Letalität in der Gruppe A.

Entsprechend diesen frühzeitig auftretenden Komplikationen verstarben 8 Patienten (20 %) in Gruppe A und nur 1 Patient (2,5 %) in Gruppe B innerhalb der ersten 24 Stunden. Dies entspricht einer signifikant höheren Letalität in Gruppe A am ersten Behandlungstag ($2\alpha < 0,05$).

In diesem Zeitraum ereigneten sich alle Fälle mit tödlich verlaufendem Kammerflimmern und jeweils 2 Fälle mit kardiogenem Schock und linksventrikulärem Versagen in Gruppe A, während in Gruppe B nur 1 Patient im Schock verstarb.

Vom 2. bis 7. Tag nach Aufnahme war die Letalität mit 15 % in beiden Gruppen gleich hoch. Die Spätletalität nach der 2. Woche betrug in Gruppe A 20 % und war auf 5 Fälle mit akutem Herztod, 1 Herzruptur und 2 Fälle mit akutem Lungenödem ohne Nachweis eines Reinfarktes zurückzuführen.

In Gruppe B ereigneten sich 10 % aller tödlich verlaufenden Infarkte in der 2. bis 6. Woche, und zwar 3 Fälle mit akutem Herztod und 1 Reinfarkt.

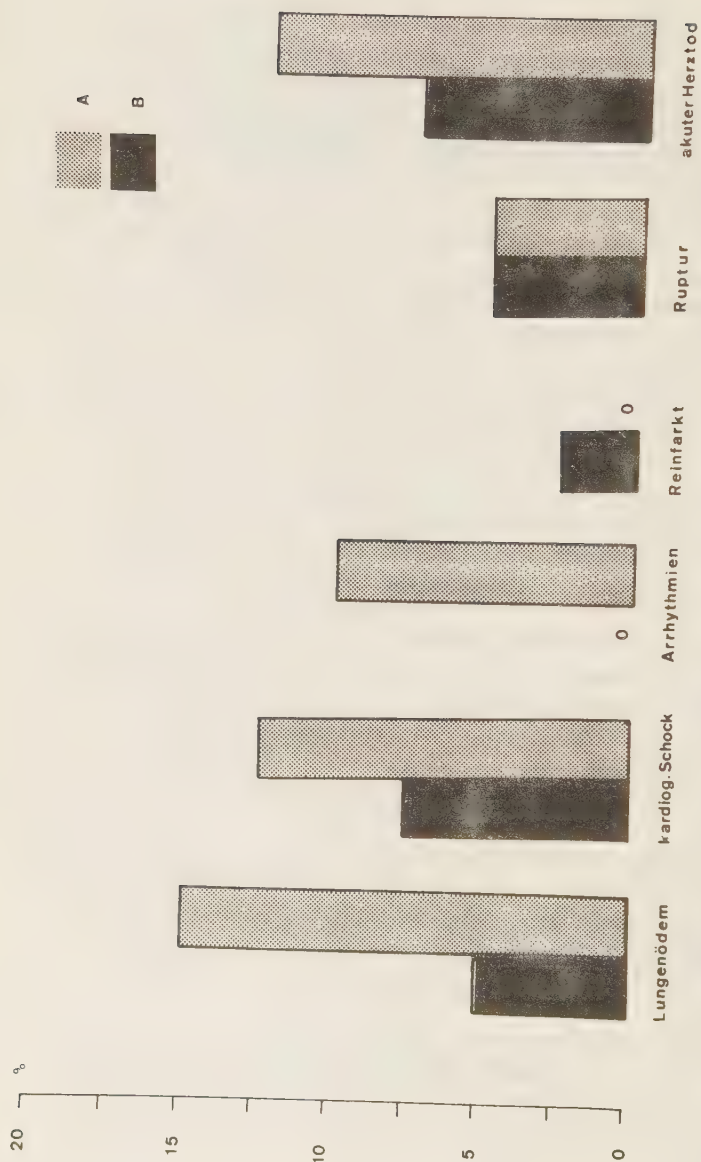


Abb. 8: Häufigkeit letaler Komplikationen bei jeweils 40 Infarktkranken der Untersuchungsgruppe A und B

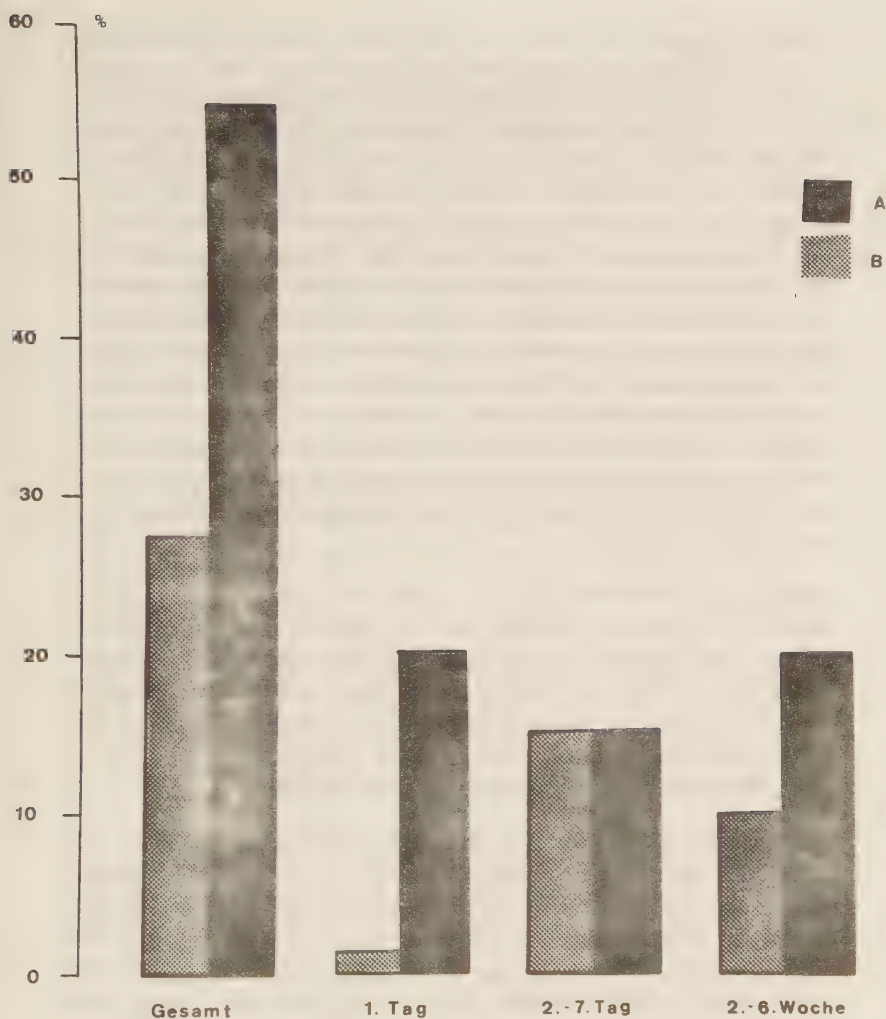


Abb. 9: Gesamtletalität und Verteilung letal verlaufender Myokardinfarkte in der 1. bis 6. Woche

E. Diskussion

Die Letalität des akuten Myokardinfarktes konnte allein durch frühzeitige Aufnahme in spezielle Intensivseinheiten mit permanenter apparativer und personeller Kreislaufüberwachung um durchschnittlich 50 % gesenkt werden (JULIAN et al., 1964; LOWN et al., 1967). Insbesondere ließ sich durch methodische Fortschritte in der Registrierung und Therapie kardialer Arrhythmien die Infarktprognose wesentlich verbessern. Fragwürdig bleiben jedoch weiterhin statistische Angaben über die Letalität von Infarktkranken im Hinblick auf die Effektivität zusätzlicher therapeutischer Maßnahmen (GRACE, 1967; OLIVER et al., 1967). Unge-nügende Differenzierung des Patientengutes hinsichtlich Altersgruppierung, Infarktart, -alter, -klassifikation und Definitionsfragen führen bei vergleichender Beurteilung zu Fehlschlüssen.

Bisher mitgeteilte Befunde bei der Anwendung von Kalium-Magnesium-Aspartat sind aus den gleichen Gründen kaum ver-wertbar. Es handelt sich vorwiegend um Einzelbeobachtungen einer beschleunigten Infaktrückbildung und Letalitätssenkung, ohne daß statistisch verwertbare Befunde vorgelegt werden konnten (PILLEN, 1957; TAPIN, 1962; KENTER et al., 1964; ANTALOCZY, 1965; TILSNER, 1968; HOCHREIN, 1970).

BLEIFELD et al. (1970) konnten unter Applikation "polari-sierender" Kalium-Glukose-Insulin-Lösungen, die ein ähnli-ches Prinzip einer Elektrolyttherapie des akuten Infarktes verfolgt, bei kontinuierlicher EKG-Überwachung keine Be-einflussung kardialer Arrhythmien nachweisen. Obwohl in dieser Vergleichsuntersuchung allen tödlich verlaufenden Infarktfällen ein kardiogener Schock mit einer von vorn-herin ungünstigen Prognose zugrunde lag, muß der Rück-schluß der Autoren auf eine Ineffektivität der angewandten Therapie insofern eingeschränkt werden, als keine Angaben über die Zusammensetzung des Patientengutes und die In-

farktklassifikation vorlagen. Mit einer Beeinflussung der Statistik ist zu rechnen, wenn Patienten mit den Kriterien eines transmuralen Infarktes oder lediglich isolierten ST-T-Veränderungen in eine Vergleichsuntersuchung aufgenommen werden (LOWN et al., 1967; KILLIP et al., 1967).

In unserer Untersuchung wurden unter kontinuierlicher Monitorüberwachung zwei repräsentative Patientengruppen systematisch verglichen, um den Effekt einer Infusionsbehandlung mit Kalium-Magnesium-Aspartat beim frischen Infarkt zu beurteilen. Beide Gruppen wiesen in der Alters-, Geschlechtsverteilung, Infarktlokalisierung und dem Zeitpunkt des Infarkteintritts vor Aufnahme auf die Überwachungseinheit keine signifikanten Unterschiede auf.

Sofern aus den Parametern der ST-Streckenveränderung und T-Inversion ein Hinweis auf die Rückbildungsgeschwindigkeit von Infarkten möglich ist, ließ sich kein Effekt des K^+-Mg^{++} -Aspartats nachweisen. Ebenfalls ergaben die humoralen Reaktionen nahezu identische Befunde. Obwohl nach experimenteller Coronarligatur eine schnellere Rückbildung des Verletzungsstromes unter K^+-Mg^{++} -Aspartat gezeigt wurde (LABORIT et al., 1958; WEBER, 1960; TAPIN, 1962), steht unter klinischen Bedingungen das irreversible Kaliumleck der Infarktnekrose wahrscheinlich im Vordergrund.

Durch das Verhalten des zentralen Venendruckes, des röntgenologischen und klinischen Befundes konnte zuverlässig zwischen einer manifesten Herzinsuffizienz und einer zumindest mit diesen Kriterien nicht faßbaren latenten Insuffizienz unterschieden werden. Insbesondere sicherte die Bestimmung der arteriell-venösen Sauerstoffdrucke die Diagnose einer akuten Linksherzinsuffizienz. Nach BUSCHMANN et al. (1967) entwickelt sich hierbei regelmäßig eine arterielle Hypoxämie, wobei eine streng lineare Beziehung zwischen arteriellem O_2 -Partialdruck und Abnahme des Schlagvolumens besteht.

Insgesamt wiesen in beiden Gruppen über 80 % aller Patienten eine Myokardinsuffizienz in Form einer manifesten Ruheinsuffizienz, eines akuten Lungenödems, eines kardiogenen Schocks oder einer Belastungsinsuffizienz nach Mobilisierung auf. Die im Vergleich zu anderen Autoren große Zahl kardialer Dekompensationszustände kennzeichnet den klinischen Schweregrad beider Patientenkollektive (ROSSIER et al., 1968; REIMANN et al., 1969; SCHÜREN, 1969).

Auffallend war jedoch ein Überwiegen des akuten Linksherzversagens mit Lungenödem und des kardiogenen Schocks in der nicht mit K^+ - Mg^{++} -Aspartat behandelten Gruppe.

Eine Erklärung des günstigen Effektes von K^+ - Mg^{++} -Aspartat auf den kontraktilen Zustand des Restmyokards könnte sich aus experimentellen Befunden ergeben, die am Meerschweinchenherzen unter Asphyxie-Hypoxie und mechanischer Be- und Überlastung - dem Infarktherzen durchaus vergleichbaren Bedingungen - einen Abfall des Kreatinphosphat- und ATP-Gehaltes und des Quotienten K_1^+ / K_e^+ und Mg_1^{++} / Mg_e^{++} zeigen (HOCHREIN et al., 1967, 1969). Wenn diese markanten Elektrolytstörungen des Myokardstoffwechsels eine Kontraktionsinsuffizienz direkt mitverursachen, dann ist die positive Wirkung des K^+ - Mg^{++} -Aspartats darin zu vermuten, daß das hypoxische und insuffiziente Myokard vor weiteren funktionshemmenden Elektrolytverlusten geschützt wird (HOCHREIN et al., 1967).

Sofern sich ein kardiogener Schock manifestierte, ließ sich in Übereinstimmung mit anderen Autoren der letale Ausgang nicht mehr entscheidend beeinflussen (SCHRÖDER et al., 1968).

Ein durchaus voraussehbarer Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab sich im Auftreten kardialer Arrhythmien, der auf den antifibrillatorischen und negativ dromotropen Effekt konzentrierter Kaliumlösungen zurückgeführt werden kann. Obwohl die Anzahl bedeutsamer Arrhythmien in beiden

Gruppen nahezu identisch war, traten unter K^+-Mg^{++} -Aspartat bei 37,5 % der Patienten signifikant häufiger bradykarde Rhythmusstörungen gegenüber 12,5 % in der Kontrollgruppe auf. SCHRÖDER et al. (1968) beobachteten ebenfalls in 10,5 % höhergradige av-Blockierungen. Die Unterdrückung tachykarder und vermehrte Produktion bradykarder Arrhythmien unter K^+-Mg^{++} -Aspartat war insofern von Bedeutung, als in dieser Gruppe keine tödliche Rhythmusstörung auftrat, während in der Kontrollgruppe immerhin 10 % der Patienten an therapieresistentem Kammerflimmern verstarben.

Die Letalitätsquote als entscheidendes Merkmal therapeutischer Wirksamkeit lag in der Kontrollgruppe unter Berücksichtigung sämtlicher Komplikationen doppelt so hoch wie in der K^+-Mg^{++} -Aspartat-Gruppe. Von wesentlicher Bedeutung war hierbei die höhere Zahl eines letal verlaufenen Linksherzversagens und Kammerflimmerns. Entsprechend diesen Frühkomplikationen ergab sich in der Kontrollgruppe eine höhere Sterblichkeit innerhalb der ersten 24 Stunden.

Die in beiden Gruppen, insbesondere aber in der Kontrollgruppe mit 55 % auffallend hohe Letalität erklärt sich durch die Auswahl prognostisch ungünstiger Infarktkranker, die ihrerseits mit der eng gefaßten Indikation zur Aufnahme in eine der beiden Gruppen zusammenhängt. Diese Annahme kann dadurch gestützt werden, daß in beiden Gruppen sowohl ein irreversibles Herzversagen als auch bedrohliche Rhythmusstörungen häufiger auftraten als in dem nichtselektionierten Patientengut von SCHRÖDER et al. (1968).

Insgesamt wurden innerhalb des gleichen Beobachtungsjahres 142 akute transmurale Myokardinfarkte primär auf der Intensivpflegestation behandelt. Die Gesamtletalität betrug hierbei 22,5 % und entspricht weitgehend den Angaben anderer Autoren (ROSSIER et al., 1968; SCHMUTZLER et al., 1966; SCHRÖDER et al., 1968).

Trotz des schweren Krankheitsbildes und der hohen Komplikationsrate konnte in der vorliegenden Vergleichsuntersuchung ein günstiger Effekt des K^+ - Mg^{++} -Aspartats auf die Prognose des frischen Herzinfarktes nachgewiesen werden.

Inwieweit allerdings der von BAJUSZ (1964) und SELYE et al. (1958, 1960, 1968) gezeigte "schützende Effekt" und die von FLECKENSTEIN et al. (1968, 1971) als Ca^{++} -Antagonismus interpretierte nekroseverhütende Wirkung von K^+ - und Mg^{++} -Salzen beim Infarkt des Menschen eine Rolle spielen kann, ist fraglich. Auch eine Restitution des bei tachykarden Arrhythmien und Myokardhypoxie nachgewiesenen intrazellulären K^+ - Mg^{++} -Mangels (CRANEFIELD et al., 1960; HOCHREIN et al., 1967, 1968, 1969) durch Aminosäurekomplexe ist unbewiesen, so daß der Effekt von K^+ - Mg^{++} -Aspartat in einer Hemmung myokardialer Kationenverluste zu sehen ist.

F. Zusammenfassung

40 Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die unmittelbar nach stationärer Aufnahme eine dreitägige intravenöse Dauerinfusionsbehandlung mit 15 g Kalium-Magnesium-Aspartat in 1 200 ml 5 %iger Glukose pro 24 Stunden erhielten, wurden einer sich hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung entsprechenden Kontrollgruppe gegenübergestellt.

Berücksichtigt wurden nur transmurale Vorder- oder Hinterwandinfarkte, bei denen zwischen akutem Ereignis und Zeitpunkt der stationären Aufnahme maximal 12 Stunden lagen. Der Vergleich von Komplikationen, klinischem Verlauf und Gesamtletalität erstreckte sich auf einen sechswöchigen Klinikaufenthalt mit anfänglich wenigstens viertägiger Monitorüberwachung auf einer Intensivstation.

Der Verlauf der humoralen Reaktionen und die Rückbildung des Infarkt-EKG zeigten in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

90 % aller Patienten der Kontrollgruppe und 83 % der K^+ - Mg^{++} -Aspartat-Gruppe entwickelten eine Myokardinsuffizienz unterschiedlichen Schweregrades.

Unter K^+ - Mg^{++} -Aspartat traten eine manifeste Herzinsuffizienz in 62,5 %, ein akutes Lungenödem in 10 %, ein kardiogener Schock in 7,5 % und eine Belastungsinsuffizienz in 12,5 % auf. In der Kontrollgruppe kam es zu einer signifikanten Zunahme des akuten Linksherzversagens mit Lungenödem (17,5 %), des kardiogenen Schocks (12,5 %) und der Belastungsinsuffizienz (12,5 %). Insgesamt starben von denjenigen Patienten, die eine Herzinsuffizienz aufwiesen, in der Kontrollgruppe 30,6 % und in der K^+ - Mg^{++} -Aspartat-Gruppe 15,2 % an einem irreversiblen Herzversagen.

Bedeutende Arrhythmien wurden unter K^+ - Mg^{++} -Aspartat bei 50 % und in der Kontrollgruppe bei 40 % aller Patienten

während der Monitorüberwachung beobachtet, wobei in der K^+-Mg^{++} -Aspartat-Gruppe signifikant häufiger bradykarde Rhythmusstörungen (37,5 %) auftraten. Die Registrierung bradykarder Arrhythmien bei 12,5 % der Patienten in der Kontrollgruppe entspricht dabei weitgehend den Angaben anderer Autoren. In der Kontrollgruppe kam es in 10 % zu tödlich verlaufenden Rhythmusstörungen in Form eines therapieresistenten Kammerflimmerns. Infolge des bradykardisierenden Effektes von K^+-Mg^{++} -Aspartat wurde in dieser Gruppe demgegenüber niemals ein letales Kammerflimmern beobachtet.

Die Gesamtletalität während des Klinikaufenthaltes lag in der Kontrollgruppe um 100 % höher. Von wesentlicher Bedeutung war hierbei die höhere Zahl eines tödlich verlaufenden Linksherzversagens und Kammerflimmerns. Entsprechend diesen Frühkomplikationen ergab sich in der Kontrollgruppe eine signifikant höhere Letalität innerhalb der ersten 24 Stunden. Die in beiden Gruppen hohe Sterblichkeit von 27,5 bzw. 55 % erklärt sich durch die Auswahl prognostisch ungünstiger Patienten. Innerhalb des gesamten Beobachtungsjahres betrug die Infarktletalität 22,5 %.

Es wird diskutiert, ob der günstige Effekt von K^+-Mg^{++} -Aspartat auf einer Hemmung myokardialer Elektrolytverluste des hypoxischen oder fibrillierenden Herzens beruht.

G. Literaturverzeichnis

- ANTALOCZY, Z.: Behandlung von kardial bedingten Herzrhythmusstörungen mit Kalium-Magnesium-Asparaginat. Therapiewoche 15, 405 (1965)
- BAJUSZ, E.: Elektrolyt-Verschiebemechanismus im Herzmuskel und seine Bedeutung für Pathogenese und Prophylaxe nekrotisierender Cardiopathien. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 14, 1115-1128 (1964)
- BLEIFELD, W., S. EFFERT, W. MERX: Polarisierende Lösungen - Glukose-- Kalium - Insulin - beim Herzinfarkt. Dtsch.med.J. 21, 690 (1970)
- BUSCHMANN, H.J., W. DISSMANN, H. SONDERKAMP, R. SCHRÖDER: Die arterielle Hypoxämie bei akutem Myokardinfarkt. Klin.Wschr. 45, 113 (1967)
- CRANEFIELD, P.F., B.F. HOFFMANN: Electrophysiology of the heart. New York 1960
- CUMMINGS, J.R.: Electrolyte Changes in Heart Tissue and Coronary Arterial and Venous Plasma following Coronary Occlusion. Circulat.Res. 8, 865 (1960)
- EFFERT, S.: Apparative Kreislaufüberwachung. In: Die interne Wachstation. Von L. Lendle, M. Schwab, Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1969)
- FLECKENSTEIN, A.: Myokardstoffwechsel und Nekrose. In: Herzinfarkt und Schock, Symposium Freiburg 1968. Von L. Heilmeyer, H.-J. Holtmeier, Thieme Verlag Stuttgart
- FLECKENSTEIN, A., J. JANKE, O. LEDER: Intrazelluläre Ca^{++} -Überladung als entscheidender Faktor bei der Entstehung nicht-coronarogener Myokardnekrosen im Tierexperiment. Vortrag Dtsch.Ges.Kreislauff. 1971
- FRANKE, H.: Manuskript und Vortrag. Thieme Verlag, Stuttgart 1969
- GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl. (1960)

- GRACE, W.J.: Mortality Rate from Acute Myocardial Infarction - What Are We Talking About? Amer.J.Cardiol. 20, 301 (1967)
- GREEF, K., R. KNIPPERS: Tierexperimentelle Untersuchungen mit K-Mg-Asparaginat. Arzneim.-Forschg., 14, 1128 (1964)
- HELWING, H.-P., H. HOCHREIN, G. HENNERSDORF: Myokardialer Elektrolytstoffwechsel bei Funktions- und Rhythmusstörungen des Herzens. In: Herzhhythmusstörungen, Wiener Symposium 1968. Von M. Holzmann, Schattauer Verlag, Stuttgart-New York
- HOCHREIN, H., W. HEBERLEIN, K. LOSSNITZER: Klinische und experimentelle Befunde über den repolarisierenden Effekt von Kalium-Glukose-Insulin bei Myokardhypoxie. Verh. Dtsch.Ges.Kreislauff. 32, 201 (1966)
- HOCHREIN, H., H.J. KUSCHKE, Q. ZAQQA, E. FAHL: Das Verhalten der intracellulären Magnesiumkonzentration im Myokard bei Insuffizienz, Hypoxie und Kammerflimmern. Kli.Wschr. 45, 1093 (1967)
- HOCHREIN, H., H.-P. HELWING, G. HENNERSDORF, Q. ZAQQA: Die Bedeutung der Elektrolyte bei der Herzinsuffizienz und Myokardhypoxie. Med.Welt 18, 405 (1967)
- HOCHREIN, H., K. LOSSNITZER: Beziehungen des Myokardstoffwechsels zur Herzinsuffizienz. Münch.Med.Wschr., 110, 53-58 (1968)
- HOCHREIN, H., H.-P. HELWING, G. HENNERSDORF, K. KRÄMER, J. KULT: Erregungsstörungen und myokardialer Elektrolytstoffwechsel. In: Rhythmusstörungen des Herzens. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt (1969)
- HOCHREIN, H.: Organisation und Einrichtung einer internistischen Intensivstation. Berl. Ärztekammer, 7, 388 (1970)
- Klinisch-pharmakologische Probleme der Herz-Kreislauftherapie. In: Effert, S., K. Wiemers: Intensivtherapie bei Kreislaufversagen, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1970

- JULIAN, D.G., P.A. VALENTINE, G.G. MILLER: Disturbances of Rate, Rhythm and Conduction in Acute Myocardial Infarction. Amer.J.Med. 37, 915 (1964)
- KENTER, H., A. FALKENHAHN: Behandlung des Myokardinfarktes mit K-, Mg-Asparaginat. Med. Welt 15, 1848 (1964)
- KILLIP, Th., J.T. KIMBALL: Treatment of Myocardial Infarction in a Coronary Care Unit. A Two Year Experience with 250 Patients. Amer.J.Cardiol. 20, 457 (1967)
- LABORIT, H., B. WEBER, P. NIAUSSAT, J.M. JOUANY, G. GUIOT, J. ZAWADOWSKI, C. BARON: Note preliminaire sur l'etude experimentale de quelques sels de l'acide aspartique. Anesth. Analg. 15, 480 (1958)
- LEHR, D., M. KRUKOWSKI, J. KAPLAN, J. FILLISTI: About the Protective Effect of Magnesium Chloride in Experimental Myocardial necrosis. 4. Int. Congress on Pharmacol., Basel 1969
- LOWN, B., J.P. SHILLINGFORD: Coronary Care Unit-Promise and Challenge. Amer.J.Cardiol. 20, 494 (1967)
- LOWN, B., C. VASSAUX, W.B. HOOD, A.M. FAKHRO, E. KAPLINSKY, G. ROBERGE: Unresolved Problems in Coronary Care. Amer.J.Cardiol. 20, 494 (1967)
- LOWN, B., A.M. FAKHRO, W.B. HOOD, G.W. THORN: The Coronary Care Unit. New perspectives and directions. J.Amer.med.Ass. 199, 188 (1967)
- McALEESE, D.M., R.M. FORBES: The requirement and tissue distribution of magnesium in the rat as influenced by environmental temperature and dietary calcium. J. Nutr. 73, 94 (1961)
- NIEPER, H.A., KJ. BLUMBERGER: Wirksamkeit von Elektrolyt-Schlepperverbindungen auf den Herz-muskelstoffwechsel, gezeigt am Magnesium-Kaliumasparaginat. Verh.Dtsch.Ges. Kreislauff. 27, 238 (1961)
- Elektrolyt-Schlepper in Experiment, Labor und Klinik. Med. Welt, 813 (1962) und 966 (1962)

- OLIVER, M.F., D.G. JULIAN, K.W. DONALD: Problems in Evaluating Coronary Care Units. Their Responsibilities and Their Relation to the Community. Amer.J.Cardiol. 20, 465 (1967)
- PILLEN, D.: Zur Pathogenese, Prophylaxe und Therapie des Herzinfarktes. Med. Klinik 33, 1413 (1957)
- REIMANN, R., H. JAHRMÄRKER: Zur Klinik des Herzinfarktes: Symptomatologie und Komplikationen. Münch.Med.Wschr. 16, 923 (1969)
- ROSSIER, P.H., F. NAGER: Behandlung des akuten Myokardinfarktes in einer koronaren Wachstation. In: Herzinfarkt und Schock, Symposium Freiburg 1968. Von L. Heilmeyer, H.-J. Holtmeier, Thieme Verlag, Stuttgart
- SCHMUTZLER, R., F. HECKNER, P. KÖRTGE, J. van de LOO, F.A. PEZOLD, H. POLIWODA, F. PRAETORIUS, D. ZEKORN: Zur thrombolytischen Therapie des frischen Herzinfarktes. Dtsch.med.Wschr. 91, 581 (1966)
- SCHRÖDER, R., H.J. BUSCHMANN, W. DISSMANN, V. MEYER, K.P. SCHÜREN, W. THIMME: Erfahrungen an 337 Patienten mit frischem Myokardinfarkt auf einer speziellen Wachstation. Med. Welt 19, 2473 (1968)
- SCHÜREN, K.P.: Hämodynamik und Therapie des akuten Myokardinfarktes. In: Die interne Wachstation. Von L. Lendle, M. Schwab, Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1969)
- SELYE, H.: The humoral production of cardiac infarcts. Brit.Med.J. 599, 5071 (1958)
- The chemical prevention of cardiac necrosis. Ronald Press, 1 vol., New York 1958
- Elektrolyte, Streß und Herznekrose. Schwabe, Basel 1960
- SIMON, K.H.: Magnesium, Physiologie, Pharmakologie und Klinik. Stuttgart 1964

- SODI-PALLARES, D., M.R. TESTELLI, B.C. FISHLEDER, A. BISTENI, G.A. MEDRANO, C. FRIEDLAND, A. de MICHELI: Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Amer.J.Cardiol.* 9, 166 (1962)
- SODI-PALLARES, D., G.A. MEDRANO, A. BESTENI, A. de MICHELI, J. PONCE de LEON, E. CALVA, B.C. FISHLEDER, M.R. TESTELLI, B.C. MILLER: The polarizing treatment in cardiovascular conditions. In: E. Bajusz: *Electrolytes and cardiovascular diseases*, Bd. 2, S. 198. S. Karger, Basel-New York 1966
- SOLYMOSS, B., S. VARGA, H.G. CLASSEN, H. SELYE: Streß und Herzinfarkt. In: *Herzinfarkt und Schock*, Symposium Freiburg 1968. Von L. Heilmeyer, H.-J. Holtmeier, Thieme Verlag Stuttgart
- TAPIN, M.: Über die pharmakodynamischen Wirkungen der Asparaginsäure am isolierten Herzen und ihre klinische Bedeutung für die Behandlung des Herzinfarktes. *Inaugural-Dissertation*, Nancy 1962
- TERNER, C. L.V. EGGLESTON, H.A. KREBS: The role of glutamine aciol in the transport of potassium in brain and retina. *Biochem.J.brit.* 47, 139 (1950)
- TILSNER, V.: Beeinflussung von Rhythmusstörungen des Herzens durch Elektrolyte. *Münch.Med.Wschr.* 110, 224 (1968)
- TREZBSKI, H., B. LEWARTOWSKI: Augmentation de la resistance a l'anoxie au coeur perfuse sous l'action de sels de l'acide aspartique. *Bull.Acad.Sci.Biol.* 7, 283-286 (1959)
- VITALE, JJ., N. NAKAMURA, D.M. HEGSTED: The effect of magnesium deficiency on oxydative phosphorylation. *J.biol.Chem.* 228, 573 (1957)
- WEBER, B.: Etude experimentale et clinique de sels de l'acide aspartique. *Inaugural-Dissertation*, Paris 1960

Herrn Professor Dr. med. H. Hochrein danke ich für die Themenstellung, die Anregungen und die kritische Beratung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Den mit mir auf der Intensivpflegestation des Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses tätigen Kollegen möchte ich für die wertvolle Zusammenarbeit ebenfalls danken.

Lebenslauf

Am 22. 5. 1943 wurde ich als Sohn des Chemikers Dr. phil. Alfons Wolf und dessen Ehefrau Elfriede, geb. Heuser, in Berlin geboren.

Nach Abschluß der Grundschule besuchte ich von 1955 bis 1962 den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig der Friedrich-Engels-Schule in Berlin-Reinickendorf bis zur Absolvierung der Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1962 begann ich das Studium der Humanmedizin an der ehemaligen Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin. 1965 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab. Nach bestandenem Staatsexamen im Herbst 1968 an der Freien Universität war ich als Medizinalassistent an der Inneren, Geburtshilflich-gynäkologischen und Urologischen Abteilung des DRK-Krankenhauses Jungfernhöhe und an der Chirurgisch-urologischen Abteilung des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin tätig.

Am 20. 1. 1970 wurde mir die ärztliche Approbation erteilt. Seit dem 1. 3. 1970 befinde ich mich an der III. Medizinischen Klinik des Rudolf-Virchow-Krankenhauses in der fachinternistischen Ausbildung.

